

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 11 月 27 日 (27.11.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/097634 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 401/04, 209/54

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/06119

(22) 国際出願日: 2003 年 5 月 16 日 (16.05.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-142383 2002 年 5 月 17 日 (17.05.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 太田 直樹

(OHTA, Naoki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 秋葉 敏文 (AKIBA, Toshifumi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

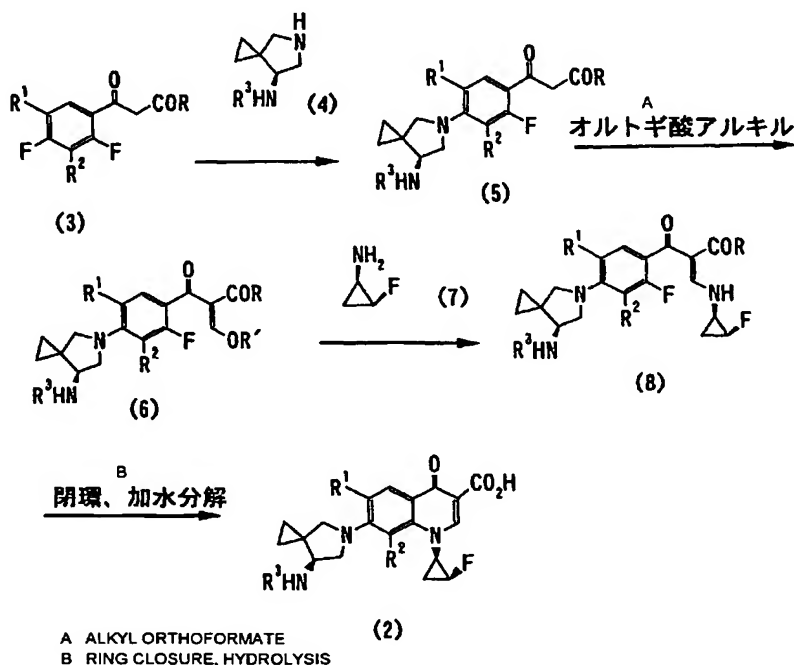
(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING QUINOLONECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称: キノロンカルボン酸誘導体の製造方法



(57) Abstract: A production process shown by the following reaction scheme. (4) (3) → (5) → (7) (6) → (8) → (2) By the process, a compound (2), which is useful as an antibacterial, can be produced at low cost in high yield.

[続葉有]



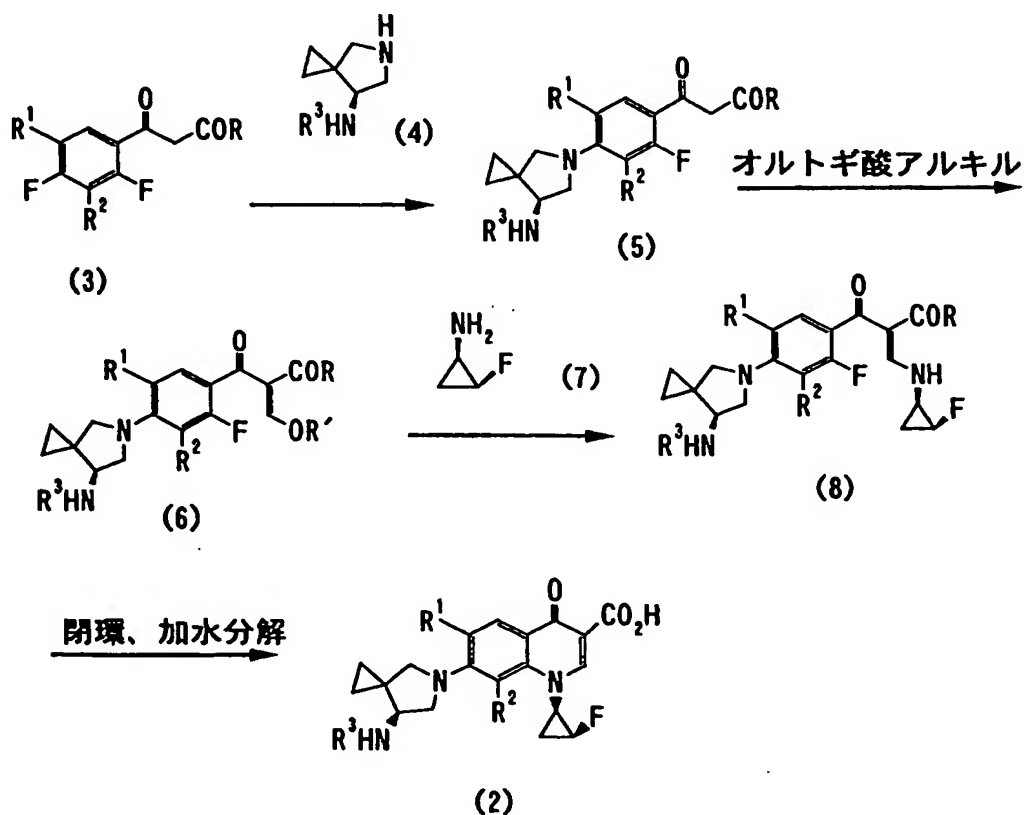
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

次の反応式に従う製造法により、抗菌剤として有用な化合物 (2) が、安価かつ高収率で提供できる。



## 明 細 書

## キノロンカルボン酸誘導体の製造方法

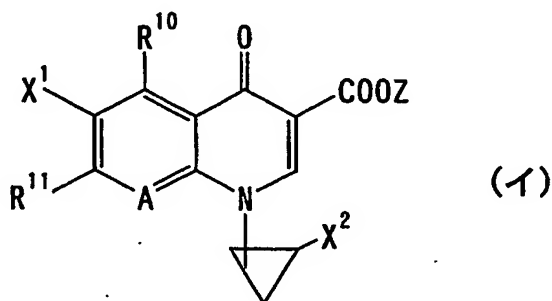
## 技術分野

本願発明は、抗菌活性及び安全性の高いキノロンカルボン酸誘導体の製造中間体の製法及びその製法における重要な製造中間体に関するものである。

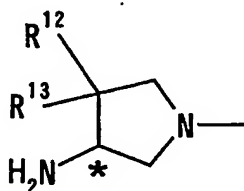
## 背景技術

キノロンカルボン酸の各種誘導体は、合成抗菌薬として医療に汎用されているが、耐性菌や副作用が治療上の大きな問題となっている。その様な問題の解決を図る目的で、多くのキノロンカルボン酸誘導体が合成され、その抗菌活性や安全性面の研究がなされている。

一般式 (イ) で示される下記の化合物は、強力な抗菌活性を有する (特許第 2 7 1 4 5 9 7 号)。



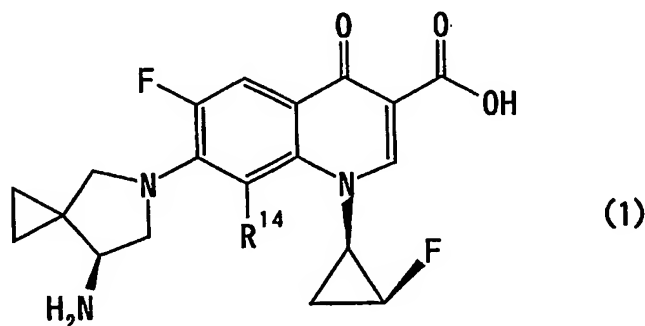
[式中、 $R^{10}$ はアミノ基、メチルアミノ基、水酸基、チオール基、又は水素原子を意味し、 $R^{11}$ は次の置換基



(式中、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は共同してメチレン鎖を形成し、3から6員環を形成する)

であるか、4位の炭素原子にシクロプロパンがスピロ結合した3-ヒドロキシピロリジニル基を意味する。AはC-X<sup>3</sup>（式中、X<sup>3</sup>はハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、又は水素原子を意味する）又は窒素原子を意味する。X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は各々独立してハロゲン原子を意味し、Zは水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシアルキル基、炭素数1から6のアルキル鎖のフェニルアルキル基、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシ基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イルメチル基、又は3-アセトキシ-2-オキソブチル基を意味する。]

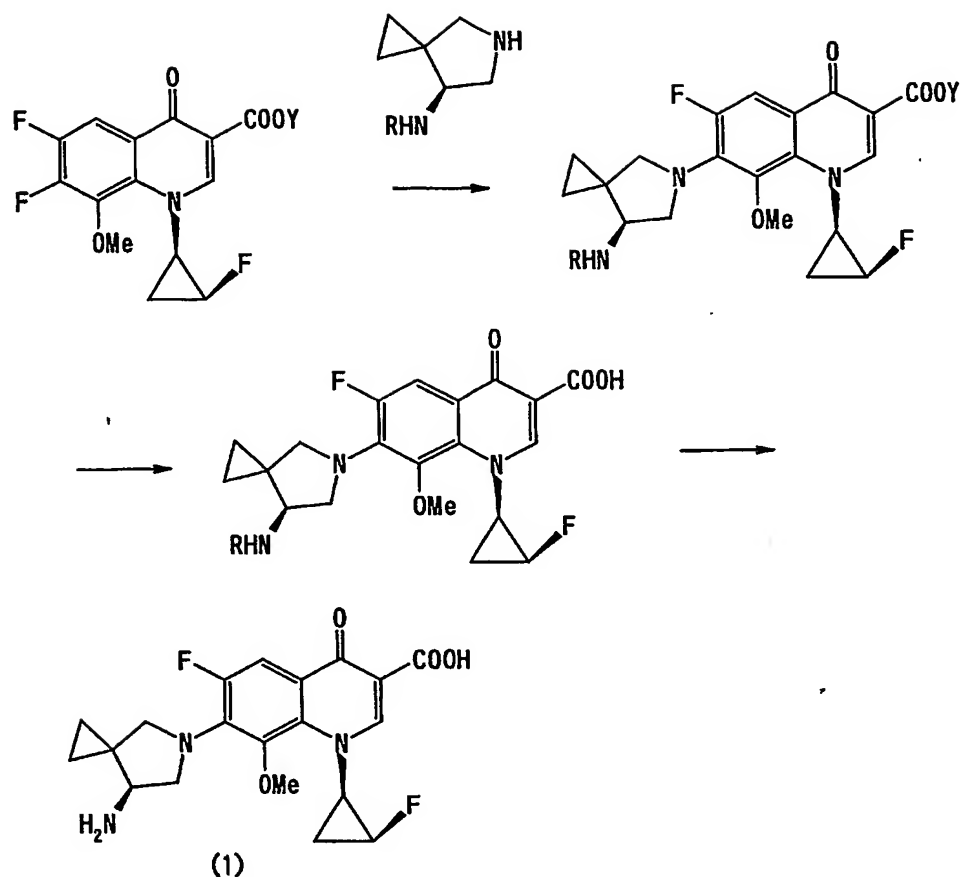
この一般式（イ）で表される化合物の中でも、特に下記の化合物（1）



[式中、R<sup>14</sup>は、メトキシ基、または塩素原子を示す。]

は、強力な抗菌活性を有するばかりではなく、一般毒性はもとより安全性にも優れ、耐性菌や安全性の問題を解決できる化合物である。

化合物（1）のうち、R<sup>14</sup>がメトキシ基の場合を例にとって、当該化合物の従来技術による製法を下式に示す。



[式中、Rはアミノ基の保護基を示す。この置換基Rの定義は本発明とは無関係である。]

この製法では1位にフルオロシクロプロピルアミノ基が導入されたキノロン母核化合物の7位にピロリジン化合物を置換反応させてピロリジニル基を導入している。

また、この製法では下記化合物 (7)

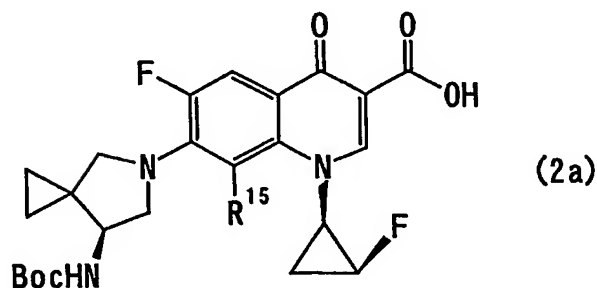


を1位の置換基の導入のために製造の初期段階で母核に導入させていた。

しかしながら、化合物 (7) は製造コストが極めて高く、従来の製法では製造の初期段階にて使用することから、化合物 (1) の製造コストの負荷を大きくす

るという問題があり、化合物（７）を製造の後半段階にて導入して製造コストの負荷を軽減するための解決策が求められてきた。

そこで、本発明は、優れた抗菌活性と高い安全性を有する上記のキノロンカルボン酸誘導体（１）の製造中間体である、化合物（２ a）



[式中、R<sup>15</sup>は、メトキシ基、または水素原子を示す。]

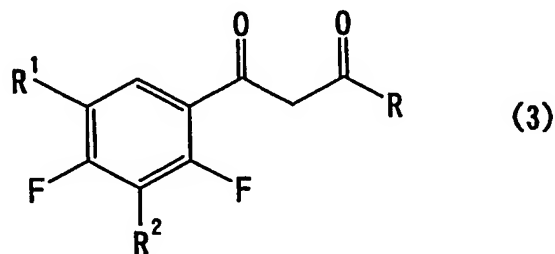
の工業的に有利な製法と、その製法における重要な製造中間体を提供することを目的とする。

#### 発明の開示

本発明者らは、キノロンカルボン酸誘導体（１）の製造中間体（２ a）を効率よく製造する方法について鋭意検討した結果、式（３）の化合物にピロリジン化合物を反応させてピロリジン置換基を導入し、キノロン環形成のための閉環反応直前に前記化合物（７）を反応させれば化合物（２ a）を含む中間体が工業的に有利に製造できることを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、

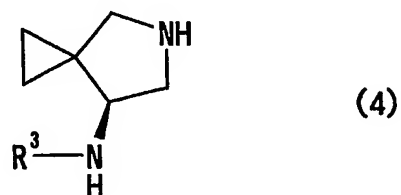
式（３）



[式中、Rは、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数１から６

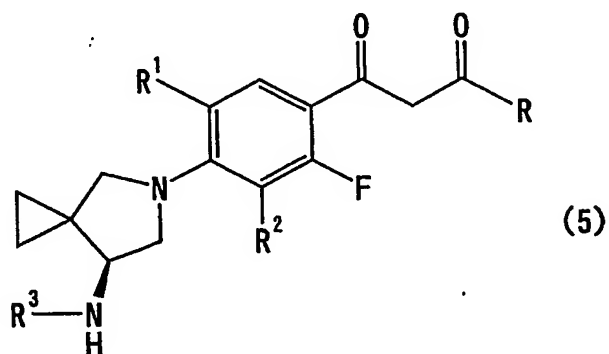
のアルコキシ基を示し、 $R^1$ および $R^2$ は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示す。]

で表される化合物を、式(4)



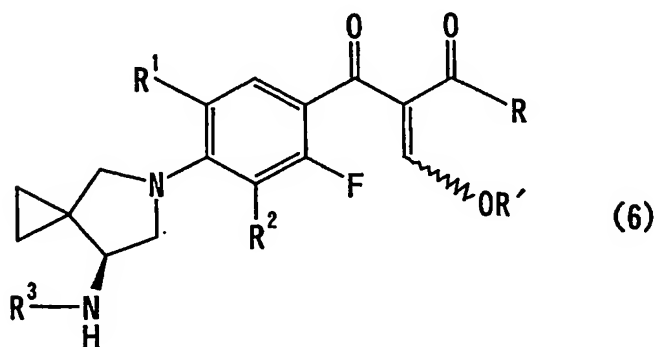
[式中、 $R^3$ は、水素原子またはアミノ基の保護基を示す。]

で表される化合物と反応させて式(5)



[式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、先の定義に等しい。]

で表される化合物を得、これをオルトギ酸アルキルと反応させて式(6)



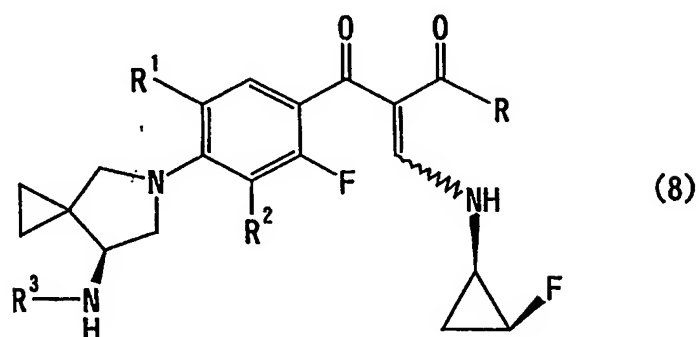
[式中、 $R'$ は、炭素数1から6のアルキル基を示し、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は先

の定義に等しい。]

で表される化合物を得、これに式 (7)

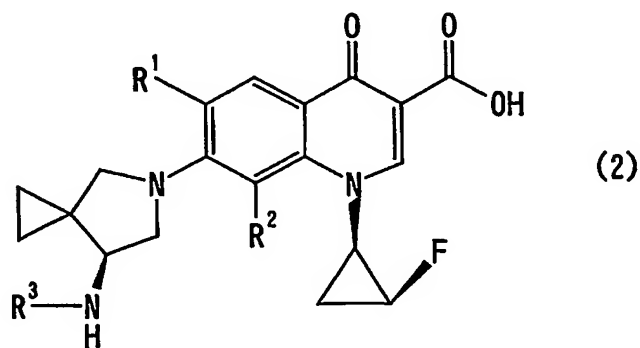


で表される化合物を反応させて式 (8)



[式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は先の定義に等しい。]

で表される化合物を得、これを閉環させ、得られる閉環化合物を続いてエステル加水分解を行うことを特徴とする式 (2)

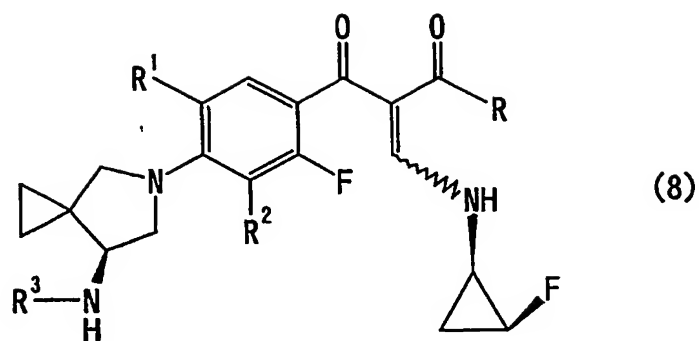


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は先の定義に等しい。]

で表される化合物の製造法；

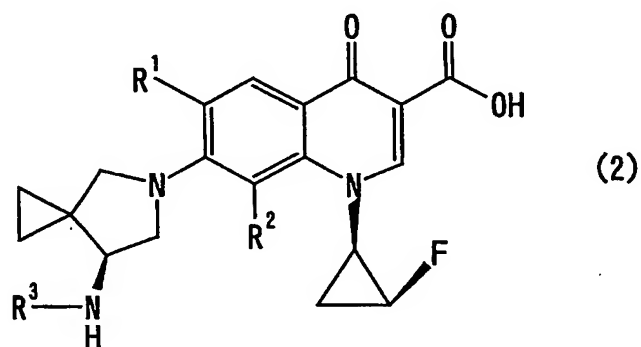
式 (8)





[式中、R、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は先の定義に等しい。]

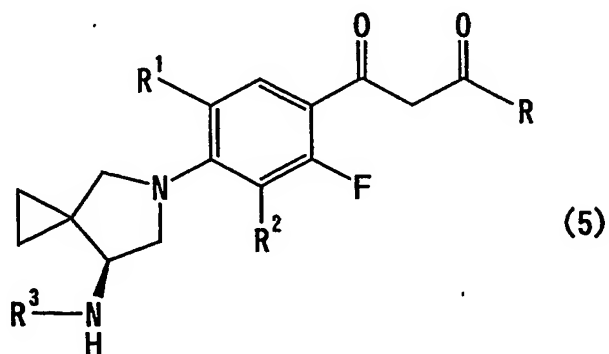
で表される化合物を閉環させ、得られる閉環化合物を続いてエステル加水分解することを特徴とする式 (2)



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は先の定義に等しい。]

で表される化合物の製造法；

式 (5)

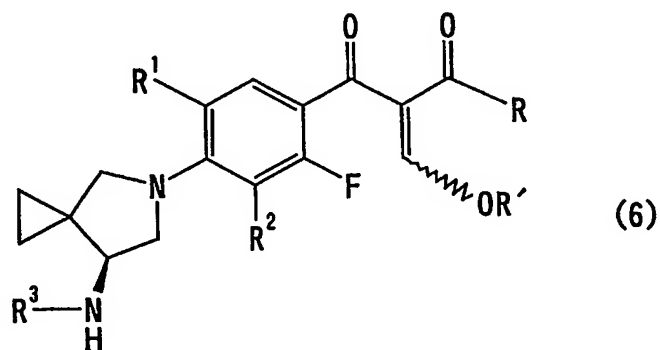


[式中、Rは、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数1から6

のアルコキシ基を示し、 $R^1$ および $R^2$ は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、 $R^3$ は、水素原子またはアミノ基の保護基を示す。]

で表される化合物、その塩、またはそれらの水和物；

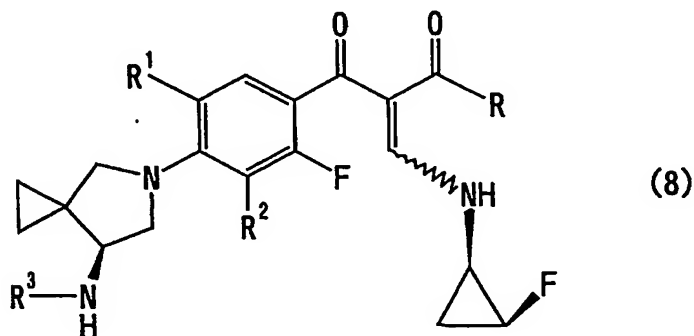
式(6)



[式中、 $R$ は、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、 $R^1$ および $R^2$ は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、 $R^3$ は、水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $R'$ は、炭素数1から6のアルキル基を示す。]

で表される化合物、その塩、またはそれらの水和物；

式(8)



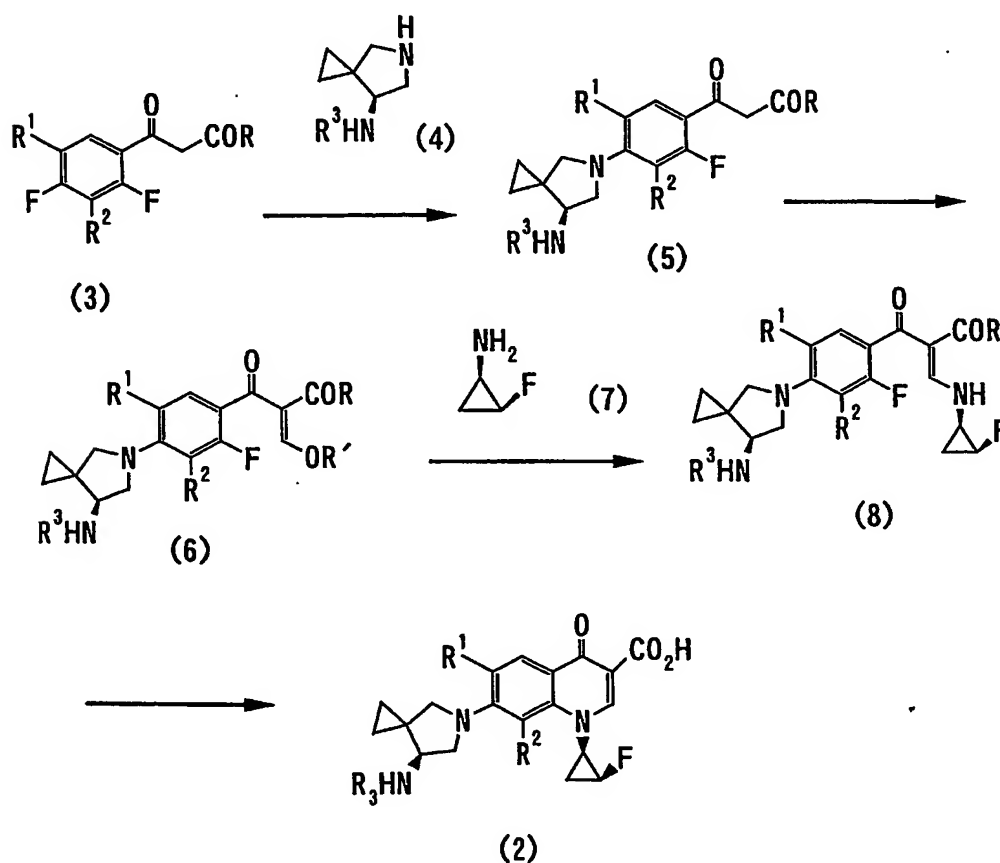
[式中、 $R$ は、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数1から6

のアルコキシ基を示し、 $R^1$ および $R^2$ は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、 $R^3$ は、水素原子またはアミノ基の保護基を示す。]

で表される化合物、その塩、またはそれらの水和物を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

化合物(2)は、化合物(3)から下記の工程で製造することができる。



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R$ 及び $R'$ は前記と同じ。]

化合物(3)において、 $R^1$ 及び $R^2$ は水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示すが、これらの置換基は化合物(3)とアミン化合物(4)の反応を阻害しないものであれば特に限定はされない。これらのうち、 $R^1$ としてはフッ素原子が好ましく、 $R^2$ としてはメトキシ基または水素原子が好ましい。

アミン化合物(4)において、 $R^3$ は水素原子、またはアミノ基の保護基を示す。アミノ基の保護基としては、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、アラルキル基、アルコシアルキル基、および置換シリル基からなる群から選ばれるものでよい。これらのアミノ基の保護基は化合物(3)とアミン化合物(4)の反応を阻害せず、また、化合物(1)の製造において有効に脱保護できるものであれば特に限定はされない。 $R^3$ としては、これらのうち、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、アルコシアルキル基、または置換シリル基が好ましく、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基がより好ましい。

アルコキシカルボニル基としては、1～3個のハロゲン原子が置換してもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基が挙げられ、具体的には第三級ブトキシカルボニル基(Boc基)、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等を挙げることができ、第三級ブトキシカルボニル基が好ましい。

アラルキルオキシカルボニル基としては、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はニトロ基が置換してもよい $C_{7-20}$ アラルキルオキシカルボニル基が挙げられ、具体的にはベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等を挙げることができ、ベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)が好ましい。

アシル基としては、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン原子等が置換していてもよい $C_{2-6}$ アルカノイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等が挙げられ、具体的にはアセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピパロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基を挙げることができ、アセチル基が好ましい。

アラルキル基としては、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ニトロ基等が置換していてもよい $C_{7-20}$ アラルキル基が挙げられ、具体的には1-フェニルエチル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-メトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等を挙げることができる。

アルコシアルキル基としては、ハロゲン原子が置換していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-5}$ 環状エーテル基等が挙げられ、具体的にはメ

トキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基、テトラヒドロフラニル基等を挙げることができる。

置換シリル基としては、トリ- $C_{1-6}$ アルキルシリル基、トリ- $C_{7-20}$ アラルキルシリル基、 $C_{1-6}$ アルキルジフェニルシリル基等が挙げられ、具体的にはトリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等を挙げることができる。

Rとしてはカルボン酸エステルを形成し得る基であれば特に制限はない。このようなRとしては、例えば、アリアルオキシ基、アラルキルオキシ基、あるいは炭素数1から6のアルコキシ基を挙げることができる。これらの具体例としては、フェニルオキシ基、ベンジルオキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等を挙げることができる。またこれらはハロゲン原子やアルキル基などを置換基としてさらに有していてもよい。Rとしては、炭素数1から6のアルキル基を使用するのが簡便で好ましく、これらの中でもメチル基およびエチル基が好ましい。

化合物(5)を得る工程について説明する。この工程は、化合物(3)とアミン化合物(4)とを反応させることによって達成される。用いるアミン化合物(4)は、遊離塩基であってもよいし、無機酸または有機酸との塩であってもよい。アミン化合物は1当量以上を用いることが望ましい。

本工程は塩基存在下に実施するのが好ましい。すなわち、この工程においては反応の進行に伴ってHFが生成するため、このHFが例えば必要な保護基を脱離させる、アミン化合物と塩を形成して化合物(3)との反応を阻害する、反応缶を腐食させる、さらにHFが公害面での問題を引き起こすことなどが予想されるためである。これらの問題を予防するために本工程は塩基存在下に実施することが望ましい。塩基の使用量は1当量以上を使用するのが好ましい。また、本工程を化合物(4)の酸付加塩にて実施するときにはこの塩を遊離塩基とするためにも塩基が必要である。

アミン化合物(4)の塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、マレイン酸、フマル酸等の無機酸もしくは有機酸の塩を

挙げることができる。また、それらの塩は、水和物または溶媒和物となっておりもよい。

本工程において使用される塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の有機塩基、またはアンモニア、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を挙げることができるが、第三級アミン、特にトリエチルアミンが好ましい。

反応溶媒としては、反応を阻害しなければ特に限定はされないが、例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等を挙げることができ、アセトニトリル、N,N-ジメチルアセトアミドが好ましい。

反応温度は、反応液の凝固点から沸点の間で任意に選択可能であるが、好ましくは室温から反応液の沸点の間である。また、反応時間は、原料消失を確認するまでであるが、通常は1時間から100時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

化合物(6)を得る工程について説明する。この反応は、化合物(5)とオルトギ酸アルキルとを無水酢酸中で反応させればよい。化合物(5)は必ずしも単離精製したものを用いる必要はないが、単離精製したものを用いる方が好ましい。オルトギ酸アルキルおよび無水酢酸は1当量以上を用いることが好ましい。

なお、オルトギ酸アルキルとしては炭素数1から6のアルキル基を有するものでよいが、オルトギ酸エチルまたはオルトギ酸メチルが好ましい。なお、このオルトギ酸アルキルのアルキル基部分が化合物(6)におけるR'となる。すなわち、R'としてはエチル基またはメチル基が好ましい。

また、反応促進のために、硫酸などの無機酸、酢酸などの有機酸、塩化亜鉛などのルイス酸を触媒として添加してもよい。

反応溶媒としては、反応を阻害しなければ特に限定はされないが、オルトギ酸アルキルを溶媒兼用で使用するのが好ましい。

反応温度は、反応液の凝固点から沸点の間で任意に選択可能であるが、好ましくは室温から溶媒の沸点の間である。また、反応時間は、原料消失を確認するまでであるが、通常は1時間から100時間であり、好ましくは1時間から6時間

である。

化合物（８）を得る工程について説明する。反応は、化合物（６）とアミン化合物（７）とを塩基存在下溶媒中で反応させればよい。化合物（６）は必ずしも単離精製したものをを用いる必要はないが、単離精製したものをを用いる方が好ましい。

塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、４－（ジメチルアミノ）ピリジン等の有機塩基、またはアンモニア、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を挙げることができるが、第三級アミン、特にトリエチルアミンが好ましい。塩基の量は、アミン化合物（７）が酸付加塩であるときは、これを遊離塩基とするのに必要な当量に加えて、反応により生成するフッ化水素の捕捉に必要な当量以上の塩基を用いるのがよい。

化合物（７）は酸付加塩となっていなくてもよい。このような酸付加塩を形成する酸は無機酸でも有機酸であってもいずれでもよいが、例えば無機酸としては塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等を挙げることができ、また有機酸としては、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸（スルホン酸類、これらはハロゲン原子、アルキル基などの置換基をさらに有していてもよい。）、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、マレイン酸、またはフマル酸（カルボン酸類）を挙げることができる。

反応溶媒としては、反応を阻害しなければ特に限定はされないが、例えばトルエン、N，N-ジメチルアセトアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等を挙げることができ、トルエンが好ましい。

反応温度は、反応液の凝固点から沸点の間で任意に選択可能であるが、好ましくは室温である。また、反応時間は、原料消失を確認するまでであるが、通常は30分から24時間であり、好ましくは30分から6時間である。

化合物（２）を得る工程について説明する。反応は、化合物（８）を塩基の存在下、溶媒中で反応させればよい。また相間移動触媒を共存させてもよい。化合物（８）は必ずしも単離精製したものをを用いる必要はないが、単離精製したものをを用いる方が好ましい。

塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、4-（ジメチルアミノ）ピリジン等の有機塩基、またはアンモニア、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を挙げることができるが、水酸化カリウムが好ましい。塩基の量は、閉環反応時に生成するフッ化水素の捕捉およびエステルの加水分解に必要な当量以上の塩基を用いるのがよい。塩基は反応系に直接添加、または水などの溶媒に溶解して添加する方法を挙げることができるが、水溶液として添加するのがよい。また、塩基またはその溶液は反応溶媒と必ずしも混和する必要はない。

反応溶媒としては、反応を阻害しなければ特に限定はされないが、例えばトルエン、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等を挙げることができ、トルエンが好ましい。

相間移動触媒としては、反応を進行させるものであれば特に限定はされないが、第四級ブチルアンモニウムブロミド（TBAB）が好ましい。

反応温度は、反応液の凝固点から沸点の間で任意に選択可能であるが、好ましくは室温から反応液の沸点の間である。また、反応時間は、原料消失を確認するまでであるが、通常は1時間から100時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

本発明の製法において、化合物（2）は通常の操作により単離し、精製すればよい。すなわち、例えば反応液に適切な酸を添加してpHを調整した後、冷却下で攪拌し、析出した化合物（2）の結晶を濾取する方法や、反応液に適切な酸を添加してpHを調整した後、適切な抽出溶媒を加えて化合物（2）を抽出し、抽出液を濃縮した後、適切な抽出溶媒で再結晶する方法等が利用できる。

上記の製造法において、化合物（2）は遊離体として得てもよいし、塩として得てもよい。塩の例としては、塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、ギ酸、マレイン酸、フマル酸等の無機酸もしくは有機酸の塩、あるいはナトリウム、カリウム、カルシウム、リチウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。さらには、化合物（2）

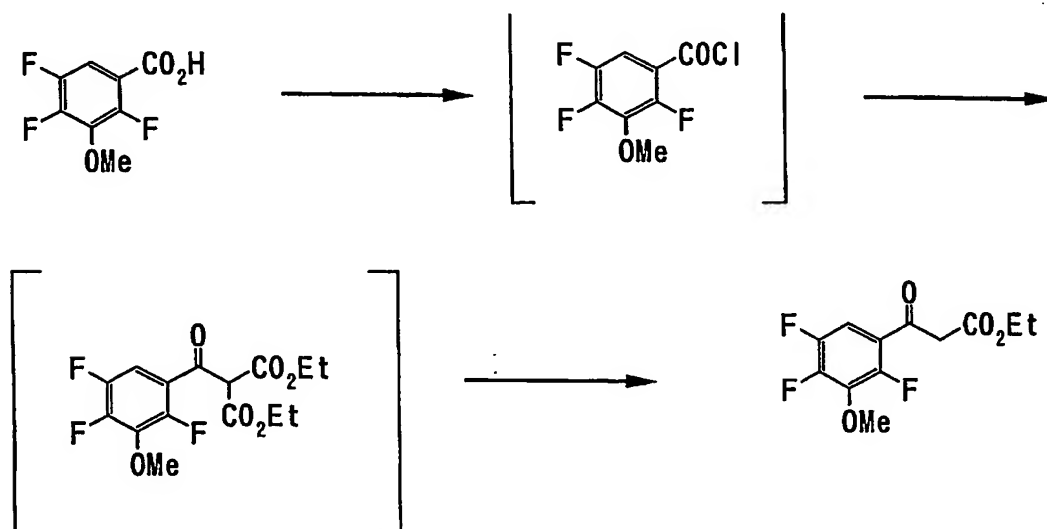


が遊離体または塩のいずれの場合においても、溶媒和物として得てもよく、溶媒和物としては、水、エタノール、プロパノール、アセトニトリル、アセトン等の溶媒和物の他に、空気中の水分を吸収して形成された水和物等を挙げることができる。

### 実施例

次に参考例及び実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。

参考例 1：エチル 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシベンゾイルアセテート



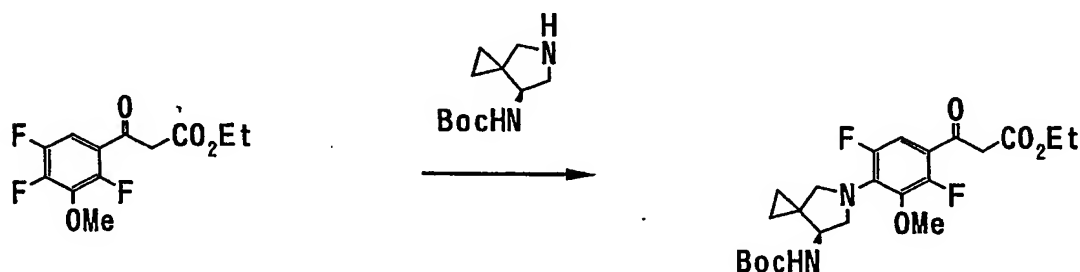
2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシ安息香酸 (10.00 g, 48.52 mmol)、トルエン (50 mL)、ジメチルホルムアミド (0.1 mL) の溶液に、塩化チオニル (5.6 mL, 1.5 eq) を添加し、加熱還流下にて1時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残留物にトルエン (10 mL) を加えて共沸した (3回)。共沸後の残留物にトルエン (50 mL) を加え、マロン酸ジエチル (7.77 g, 1.0 eq)、マグネシウムエトキシド (11.10 g, 2.0 eq) を添加し、25℃で1時間攪拌した。冷却後、硫酸 (19.0 g, 4.0 eq) / 水 (50 mL) にて有機層を洗浄し、更に飽和食塩水 (50 mL) にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物に水 (50 mL)、p-トルエンスルホン酸 (120 mg) を添加し、加

熱還流下16時間攪拌した。放冷後、トルエン（30 mL）にて有機層抽出（2回）し、有機層に炭酸水素ナトリウム（2.0 g）／水（30 mL）、および飽和食塩水（30 mL）にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を微黄色オイルとして11.87 g（89%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  : 1.18（3H, t,  $J=6.0$  Hz）, 4.02（3H, s）, 4.09（2H, s）, 4.12（2H, q,  $J=6.0$  Hz, 8.0 Hz）, 7.65（1H, m）

MASS :  $m/e = 276$ （EIMS）

実施例1：エチル 4- {7-（S）-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル} -2,5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイルアセテート



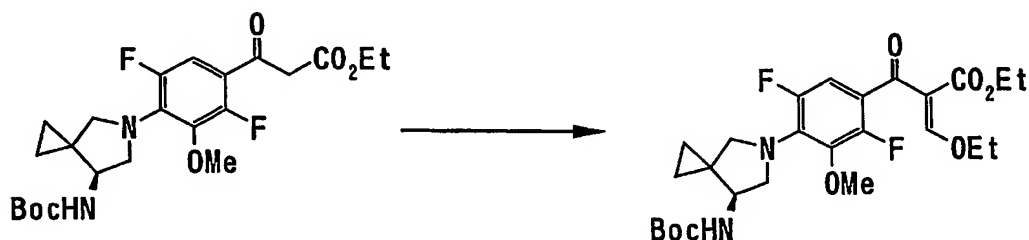
エチル 2,4,5-トリフルオロ-3-メトキシベンゾイルアセテート（5.00 g, 18.10 mmol）、アセトニトリル（50 mL）、トリエチルアミン（5.1 mL, 2.0 eq）の溶液に、7-（S）-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン（3.84 g, 1.0 eq）を添加し、25℃にて3日間、更に50℃にて4時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残留物にトルエン（50 mL）を加えて溶解後、水（30 mL）、飽和食塩水（30 mL）にて有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）に付し、フラクションを合わせた後に溶媒を減圧留去し、標題化合物を黄緑色オイルとして6.30 g（74%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  : 0.64-0.90（4H, m）, .

1. 29 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1. 35 (9H, s), 3. 28–4. 25 (5H, m), 3. 81 (3H, s), 3. 89 (2H, d,  $J=3.5\text{ Hz}$ ), 4. 23 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 14. 3 Hz), 7. 34 (1H, m)

MASS :  $m/e=469$  (EIMS)

実施例2 : エチル 3-エトキシ-2-[4-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2,5-ジフルオロベンゾイル-3-メトキシ]アクリレート

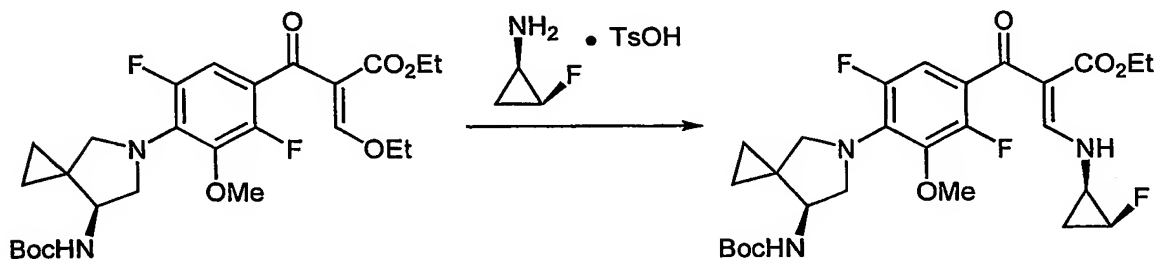


エチル 4-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2,5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイルアセテート (1.00 g, 2.14 mmol) を、無水酢酸 (1.21 mL, 6 eq)、オルトギ酸エチル (2.13 mL, 6 eq) に溶解後、130℃にて14時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残留物にトルエン (10 mL) を加えて共沸した (2回)。共沸後の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン/酢酸エチル = 3.5/1) に付し、フラクションを合わせた後に、固形重曹にて酢酸を中和し、無機物を濾去した。濾液を減圧留去し、標題化合物を黄橙色固体として790 mg (71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.61–0.90 (4H, m), 1.19 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.21 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.39 (9H, s), 3.26–4.29 (5H, m), 3.78 (3H, s), 4.13 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 14.2 Hz), 4.17 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 14.2 Hz), 7.26 (1H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 14.7 Hz), 7.59 (1H, s)

MASS :  $m/e=525$  (FABMS)

実施例 3 : エチル 3-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピルアミノ]-2-[4-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2,5-ジフルオロベンゾイル-3-メトキシ]アクリレート

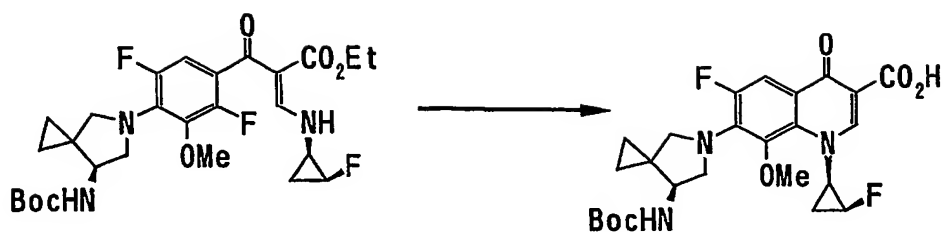


エチル 3-エトキシ-2-[4-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2,5-ジフルオロベンゾイル-3-メトキシ]アクリレート (760 mg, 1.45 mmol)、トルエン (15.2 mL)、トリエチルアミン (0.22 mL, 1.1 eq) の溶液に、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミン・p-トルエンスルホン酸塩 (359 mg, 1.0 eq) を添加し、25℃にて10分間攪拌した。有機層を水 (10 mL, 2回)、飽和食塩水 (10 mL) にて有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を黄橙色固体として790 mg (99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.61–1.31 (6H, m), 1.12 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.39 (9H, s), 3.18–4.13 (6H, m), 3.83 (3H, s), 4.10 (2H, q,  $J=7.0$  Hz, 10.3 Hz), 4.81 (1H, m), 7.25 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=13.8$  Hz)

MASS:  $m/e=554$  (FABMS)

実施例 4 : 7-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

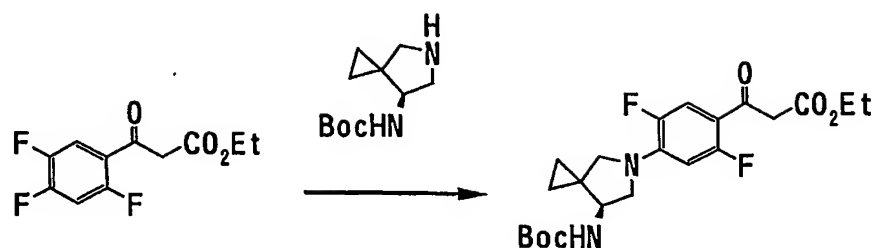


エチル 3-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピルアミノ]-2-[4-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2, 5-ジフルオロベンゾイル-3-メトキシ]アクリレート (740mg, 1.34mmol)、トルエン (14.8mL)、3N-水酸化カリウム (2.23mL, 5eq) の溶液に、テトラブチルアンモニウムブロミド (TBAB, 8mg) を添加し、50℃にて4時間攪拌した。更に3N-水酸化カリウム (2.23mL, 5eq) を添加し、50℃にて2時間攪拌した。氷冷後、3N塩酸水にて弱酸性とした後、懸濁状態の液に、水 (15mL)、飽和食塩水 (5mL) を添加して分液した。水層をトルエン (20mL×2回) にて再回収した後、有機層を全て合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール=95/5) に付し、フラクションを合わせた後に減圧留去した。残留物をトルエン (1.5mL) に溶解後、ヘキサン (15mL) を添加し、25℃にて3時間攪拌した。析出物を濾取し、乾燥後、標題化合物を黄橙色結晶として410mg (61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 既法にて合成した標題化合物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルに一致。

MAS S: 既法にて合成した標題化合物と一致 ( $m/e=506$ ; FABMS)。

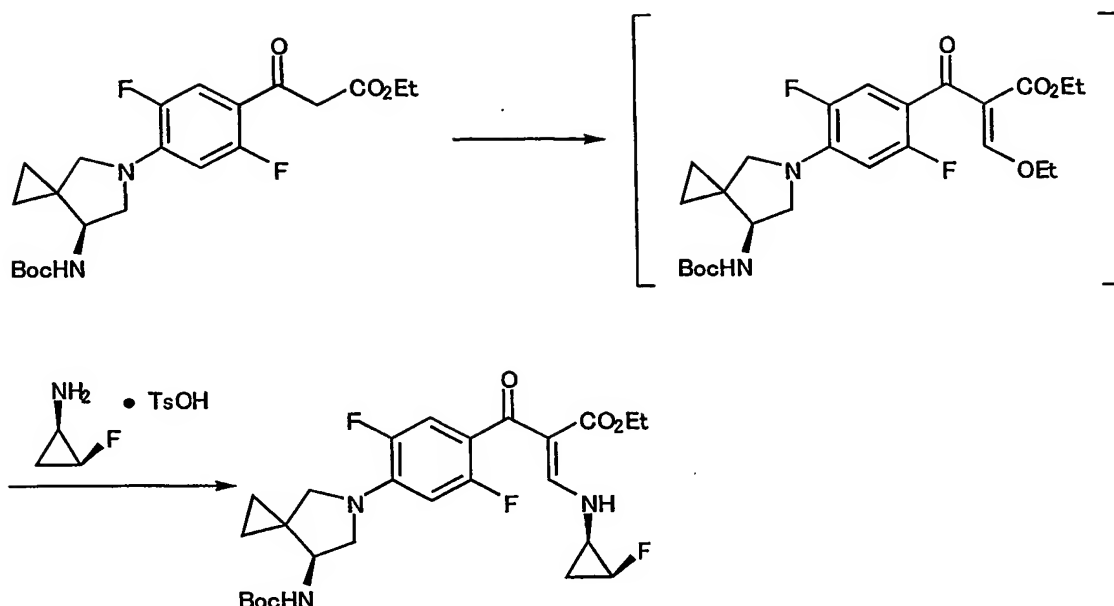
実施例5: エチル 4-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2, 5-ジフルオロベンゾイルアセテート



エチル 2, 4, 5-トリフルオロベンゾイルアセテート (3. 00 g, 12. 19 mmol)、アセトニトリル (60 mL)、トリエチルアミン (3. 4 mL, 2. 0 eq) の溶液に、7- (S) - [第三級ブトキシカルボニルアミノ] - 5-アザスピロ [2. 4] ヘプタン (3. 11 g, 1. 2 eq) を添加し、40℃にて23時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチル (90 mL) を加えて40℃にて加熱溶解後、水 (30 mL×2回) にて有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物にヘキサン (60 mL) を添加し、25℃にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、乾燥後、標題化合物を微黄色結晶として5. 10 g (95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0. 64–0. 94 (4H, m), 1. 27 (3H, t,  $J=7. 0\text{ Hz}$ ), 1. 45 (9H, s), 3. 24–3. 91 (5H, m), 3. 85 (3H, s), 3. 88 (2H, s), 4. 21 (2H, q,  $J=7. 0\text{ Hz}$ , 14. 3 Hz), 6. 27 (1H, dd,  $J=7. 0\text{ Hz}$ , 14. 0 Hz), 7. 57 (1H, dd,  $J=7. 0\text{ Hz}$ , 14. 0 Hz)  
 MASS:  $m/e=439$  (EIMS)

実施例6: エチル 3-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピルアミノ]-2-[4-{7- (S) -第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプト-5-イル}-2, 5-ジフルオロベンゾイル]アクリレート



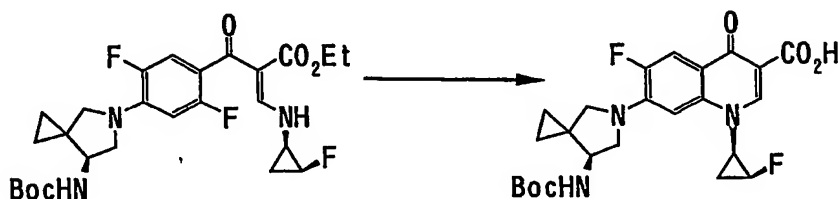
エチル 4- {7- (S) -第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2,5-ジフルオロベンゾイルアセテート (1.00 g, 2.29 mmol) を、無水酢酸 (2.16 mL, 10 eq)、オルトギ酸エチル (3.79 mL, 10 eq) に溶解後、130℃にて3時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残留物にトルエン (10 mL) を加えて共沸した (2回)。共沸後の残留物にトルエン (30 mL)、トリエチルアミン (0.38 mL, 1.2 eq)、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミン・p-トルエンスルホン酸塩 (564 mg, 1.0 eq) を添加し、25℃にて30分間攪拌した。有機層を水 (20 mL)、重曹水 (10 mL, NaHCO<sub>3</sub>, 1.0 g) にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) に付し、フラクションを合わせた後に、溶媒を減圧留去して、標題化合物を淡黄色固体として870 mg (73%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.69-1.50 (6H, m), 1.14 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.39 (9H, s), 3.16-4.00 (6H, m), 4.12 (2H, q, J=7.0 Hz, 14.0 Hz), 4.82 (1H, m), 6.14 (1H, dd, J=7.0 Hz, 14.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J=7.0 Hz, 14.0 Hz), 8.10 (1H, d,

$J = 13.5 \text{ Hz}$ )

MASS :  $m/e = 524$  (FABMS)

実施例 7 : 7- {7- (S) -第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ [2.4] ヘプト-5-イル} -6-フルオロ-1- [2- (S) -フルオロ-1- (R) -シクロプロピル] -1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



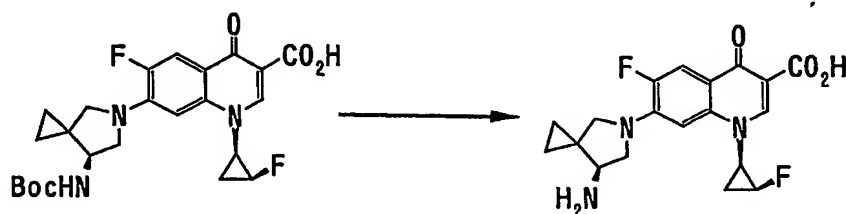
エチル 3-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピルアミノ]-2-[4- {7- (S) -第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ [2.4] ヘプト-5-イル} -2, 5-ジフルオロベンゾイル]アクリレート (16) (524 mg, 1.00 mmol)、トルエン (10.0 mL)、3N-水酸化カリウム (2.0 mL, 6 eq) の混合物に、テトラブチルアンモニウムブロミド (TBAB, 8 mg) を添加し、50℃にて15時間攪拌した。氷冷後、3N塩酸水にて弱酸性とした後、懸濁状態の液に、水 (15 mL)、飽和食塩水 (5 mL) を添加して分液した (分液性不良)。水層をトルエン (10 mL) にて再回収した後、有機層を全て合わせ、減圧留去した。残留物を酢酸エチル (50 mL) に60℃加熱溶解後、水 (20 mL) を添加して分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物にトルエン (3 mL)、ヘキサン (30 mL) を添加し、25℃にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、乾燥後、標題化合物を褐色固体として460 mg (97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.64-1.78 (6H, m), 1.39 (9H, s), 3.13-3.98 (6H, m), 5.32 (1H, m), 6.95 (1H, d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J = 14.0 \text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, s)

MASS :  $m/e = 476$  (FABMS)



参考例 2 : 7- {7- (S) -アミノ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプト-5-イル} -6-フルオロ-1- [2- (S) -フルオロ-1- (R) -シクロプロピル] -1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

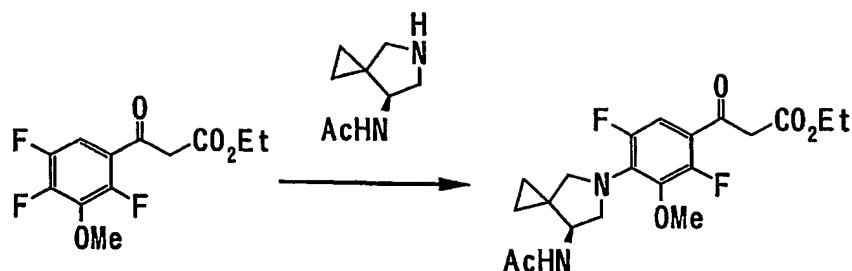


7- {7- (S) -第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプト-5-イル} -6-フルオロ-1- [2- (S) -フルオロ-1- (R) -シクロプロピル] -1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (230 mg, 0.48 mmol) のイソプロパノール (1.1 mL) 懸濁液に 3N-塩酸 (0.48 mL, 3 eq) を添加し、70℃にて1.5時間攪拌した。25℃に冷却後、トリエチルアミン (0.20 mL, 3 eq) を滴下し、中和した。溶媒を減圧留去後、残留物にアセトニトリル (11.5 mL)、水 (0.23 mL) を加え、25℃にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、乾燥後、標題化合物を淡褐色結晶として102 mg (56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{D}_2\text{O-NaOD}$ ) : 既法にて合成した標題化合物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルに一致。

MAS S : 既法にて合成した標題化合物と一致 ( $m/e = 375$ ; EIMS)。

実施例 8 : エチル 4- {7- (S) -アセチルアミノ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプト-5-イル} -2, 5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイルアセテート



エチル 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシベンゾイルアセテート (1. 71 g, 6. 17 mmol)、アセトニトリル (30 mL)、トリエチルアミン (1. 3 mL, 2. 0 eq) の溶液に、7-(S)-アセチルアミノ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタン (1. 00 g, 1. 05 eq) を添加し、70℃にて 7 時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチル (68 mL) を加えて溶解後、水 (34 mL) にて有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、残留物にヘキサン (30 mL) を添加し、25℃にて 1 時間攪拌した。析出物を濾取し、乾燥後、標題化合物を微黄色結晶として 1. 93 g (76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0. 56–0. 86 (4H, m), 1. 18 (3H, t,  $J=7. 2\text{ Hz}$ ), 1. 83 (3H, s), 3. 45–4. 04 (5H, m), 3. 74 (3H, s), 3. 94 (2H, d,  $J=2. 7\text{ Hz}$ ), 4. 11 (2H, q,  $J=7. 2\text{ Hz}$ , 14. 4 Hz), 7. 31 (1H, dd,  $J=7. 2\text{ Hz}$ , 15. 4 Hz)

MASS:  $m/e=411$  (FABMS)

参考例 3: 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシ安息香酸エチル

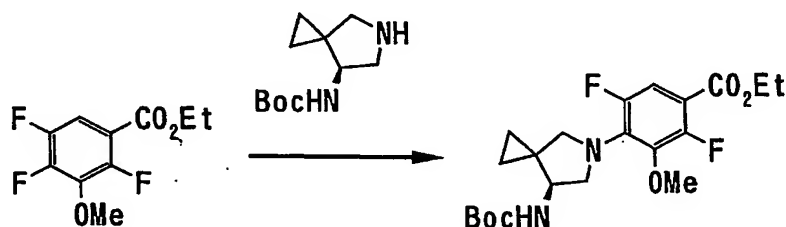


2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシ安息香酸 (30. 00 g, 145. 5 mmol) のエタノール (240 mL) 溶液に硫酸 (3 mL) を添加し、加熱還流下にて 20 時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチル

(10 mL)を加えて共沸した。共沸後の残留物を酢酸エチル(150 mL)に溶解後、水(90 mL)を加え、有機層を洗浄した(水層：酸性)。有機層を炭酸水素ナトリウム(1 g)／水(100 mL)にて洗浄し(水層：弱塩基性)、更に飽和食塩水(50 mL)にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を微黄色オイルとして31.01 g(91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.02 (3H, s), 4.34 (2H, q,  $J=7.1$  Hz, 14.1 Hz), 7.58 (1H, m)

参考例4: 4-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2,5-ジフルオロ-3-メトキシ安息香酸エチル



2,4,5-トリフルオロ-3-メトキシ安息香酸エチル(4.00 g, 17.00 mmol)のアセトニトリル(40 mL)溶液に、炭酸カリウム(4.70 g, 2.0 eq)、7-(S)-[第三級ブトキシカルボニルアミノ]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(4.34 g, 1.2 eq)を添加して、加熱還流下にて6時間攪拌した。放冷後、無機物を濾去して、濾液の溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチル(80 mL)を加えて溶解後、水(20 mL)にて有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、ヘキサンにて共沸した。残留物にヘキサン(80 mL)を添加し、25℃にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、乾燥後、標題化合物を無色結晶として5.32 g(73%)を得た。晶析母液の溶媒を減圧留去し、イソプロピルアルコール(20 mL)、水(10 mL)を添加し、氷冷下にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、乾燥後、標題化合物を無色結晶として0.55 g(8%、合計81%)を得た。晶析母液

の溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）に付し、フラクションを合わせた後に溶媒を減圧留去し、標題化合物を無色結晶として0.40 g（5%、合計86%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.43–0.91 (4H, m), 1.28 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.38 (9H, s), 3.38–4.06 (5H, m), 3.73 (3H, s), 4.25 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 14.3 Hz), 7.20 (1H, m), 7.25 (1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 15.0 Hz)

MASS:  $m/e=427$  (FABMS)

参考例5: 4- {7- (S) -第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ [2.4]ヘプト-5-イル} -2,5-ジフルオロ-3-メトキシ安息香酸



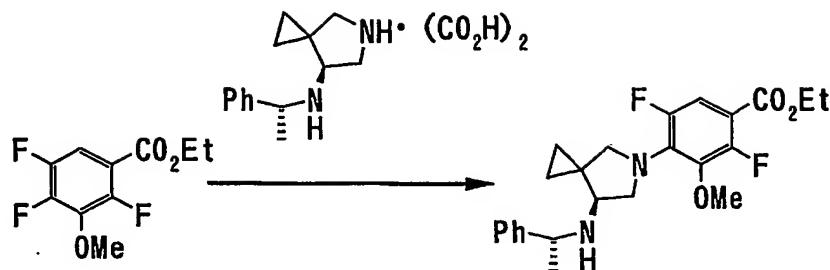
4- {7- (S) -第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ [2.4]ヘプト-5-イル} -2,5-ジフルオロ-3-メトキシ安息香酸エチル (4.75 g, 11.14 mmol) のエタノール (47.5 mL) 溶液に、3N-水酸化カリウム (4.0 mL, 1.08 eq) を添加し、80℃にて2時間撹拌した。氷冷後、3N塩酸水を加えて中性とした後、溶媒を減圧留去した。残留物にメタノール (95 mL) を添加し、無機物を濾去した。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を白色固体として5.19 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.47–0.91 (4H, m), 1.38 (9H, s), 3.31–3.85 (5H, m), 3.75 (3H, s), 7.25 (1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 14.6 Hz)

MASS:  $m/e=398$  (EIMS)

参考例6: 2,5-ジフルオロ-3-メトキシ-4- {7- (S) - [1- (S) -フェニルエチル] アミノ-5-アザスピロ [2.4]ヘプト-5-イル} 安息

## 香酸エチル

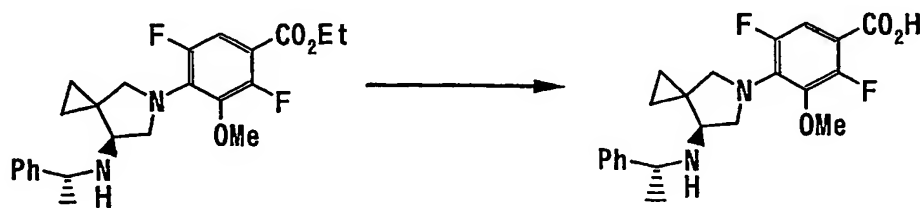


2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシ安息香酸エチル (4.00 g, 17.00 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に、炭酸カリウム (9.40 g, 4.0 eq)、7-(S)-[1-(S)-フェニルエチル] アミノ-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン・シユウ酸塩 (6.26 g, 1.2 eq) を添加し、加熱還流下にて6時間攪拌した。放冷後、無機物を濾去し、濾液の溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチル (80 mL) を加えて溶解後、水 (40 mL)、飽和食塩水 (20 mL) にて有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を微黄色オイルとして7.99 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.39–1.24 (4H, m), 1.24–1.55 (6H, m), 2.65 (1H, m), 3.37–4.02 (5H, m), 3.80 (3H, s), 4.39 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 14.4 Hz), 6.90–7.45 (6H, m)

MASS:  $m/e=431$  (FABMS)

参考例7: 2, 5-ジフルオロ-3-メトキシ-4-{7-(S)-[1-(S)-フェニルエチル] アミノ-5-アザスピロ [2.4] ヘプト-5-イル} 安息香酸



2, 5-ジフルオロ-3-メトキシ-4-{7-(S)-[1-(S)-フェニルエチル]アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}安息香酸エチル(6.22g, 14.45mmol)のエタノール(93mL)溶液に、3N-水酸化カリウム(5.3mL, 1.1eq)を添加し、80℃にて1.5時間攪拌した。氷冷後、1N塩酸(エタノール性)を加えて中性とした後、溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチル(50mL)を加えて溶解後、水(50mL×2回)にて有機層を洗浄した。溶媒を減圧留去して残留物にヘキサン(50mL)を添加し、25℃にて1時間攪拌した。析出物を濾取して乾燥後、標題化合物を無色結晶として4.11g(71%)を得た。晶析母液を減圧留去し、残留物を酢酸エチル(1mL)に溶解後、ヘキサン(30mL)を添加して25℃にて1時間攪拌した。析出物を濾取して乾燥後、標題化合物を無色結晶として0.83g(14%、合計85%)を得た。

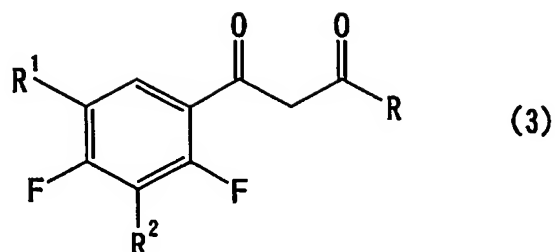
$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.45-0.91 (4H, m), 1.23-1.35 (6H, m), 2.59 (1H, m), 3.37-3.93 (5H, m), 3.80 (3H, s), 7.12-7.32 (6H, m) MASS:  $m/e=403$  (FABMS)

#### 産業上の利用可能性

本発明によれば抗菌剤として有用な化合物(2)が、安価かつ高収率で製造できる。

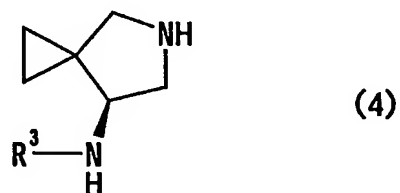
## 請求の範囲

## 1. 式 (3)



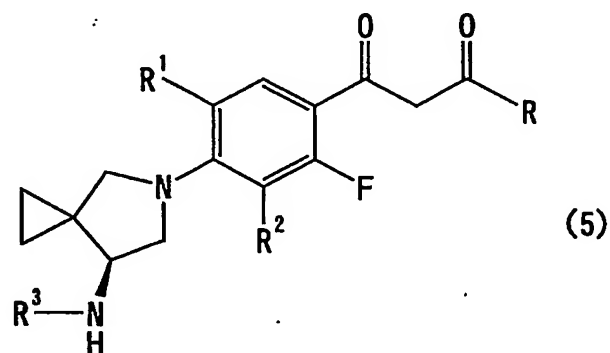
[式中、Rは、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、R¹およびR²は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示す。]

で表される化合物を、式 (4)



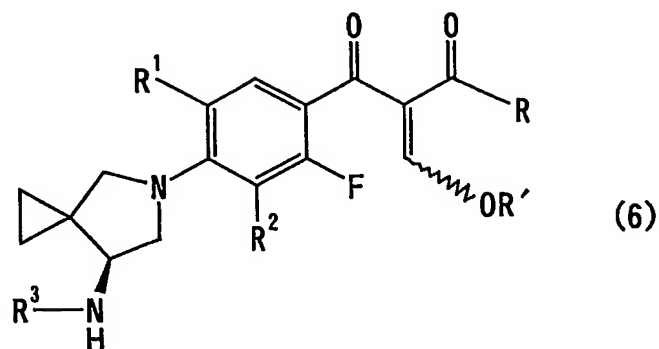
[式中、R³は、水素原子またはアミノ基の保護基を示す。]

で表される化合物と反応させて式 (5)



[式中、R、R¹、R²およびR³は、先の定義に等しい。]

で表される化合物を得、これをオルトギ酸アルキルと反応させて式 (6)

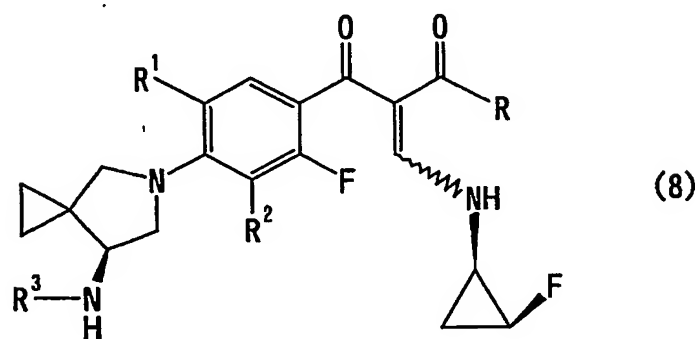


[式中、R'は、炭素数1から6のアルキル基を示し、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は先の定義に等しい。]

で表される化合物を得、これに式 (7)



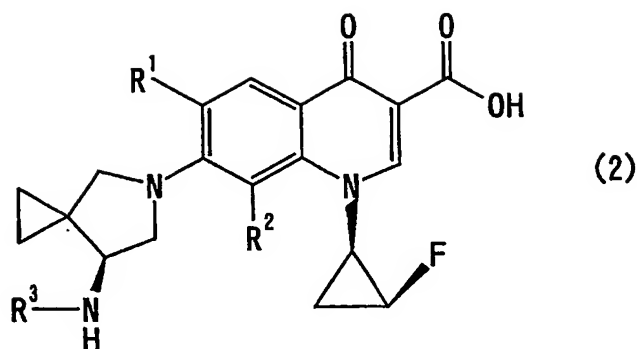
で表される化合物を反応させて式 (8)



[式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は先の定義に等しい。]

で表される化合物を得、これを閉環させ、得られる閉環化合物を続いてエステル加水分解を行うことを特徴とする式 (2)





[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は先の定義に等しい。]

で表される化合物の製造法。

2. 式(4)で表される化合物を反応させる工程が、塩基存在下に反応を実施する工程である請求項1に記載の製造法。

3. 塩基が、トリメチルアミン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、アンモニア、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである請求項2に記載の製造法。

4. 塩基がトリエチルアミンである請求項2に記載の製造法。

5. 式(7)で表される化合物を反応させる工程が、式(7)の化合物の酸付加塩を使用し、かつ塩基存在下に反応を実施する工程である請求項1から4のいずれか一項に記載の製造法。

6. 式(7)で表される化合物の塩が、塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、マレイン酸、またはフマル酸の塩である請求項5に記載の製造法。

7. 塩基が、トリメチルアミン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、アンモニア、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである請求項5または6に記載の製造法。

8. 式(7)で表される化合物の塩がp-トルエンスルホン酸塩であり、塩基がトリエチルアミンである請求項5に記載の製造法。

9.  $R^1$ がフッ素原子である請求項1から8のいずれか一項に記載の製造法。

10.  $R^2$ が水素原子である請求項1から9のいずれか一項に記載の製造法。

11.  $R^2$ がメトキシ基である請求項1から9のいずれか一項に記載の製造法。

12.  $R^3$ におけるアミノ基の保護基が、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、アラルキル基、アルコシアルキル基及び置換シリル基よりなる群から選ばれる基である請求項1から11のいずれか一項に記載の製造法。

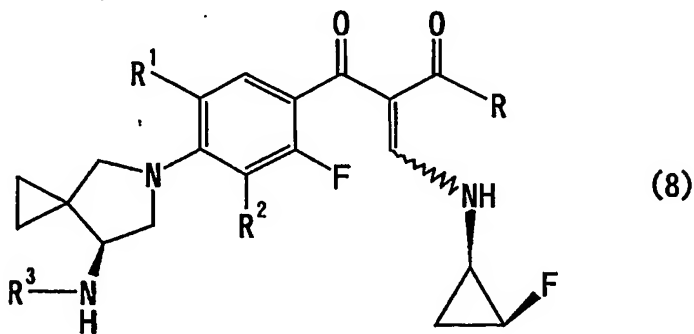
13.  $R^3$ におけるアミノ基の保護基が、アラルキルオキシカルボニル基及びアシル基よりなる群から選ばれる基である請求項12に記載の製造法。

14.  $R^3$ が第三級ブトキシカルボニル基またはアセチル基である請求項13に記載の製造法。

15.  $R$ がエトキシ基またはメトキシ基である請求項1から14のいずれか一項に記載の製造法。

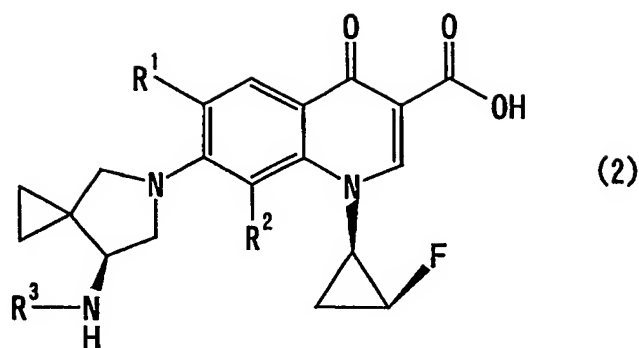
16.  $R$ がエチル基またはメチル基である請求項1から15のいずれか一項に記載の製造法。

17. 式(8)



[式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は先の定義に等しい。]

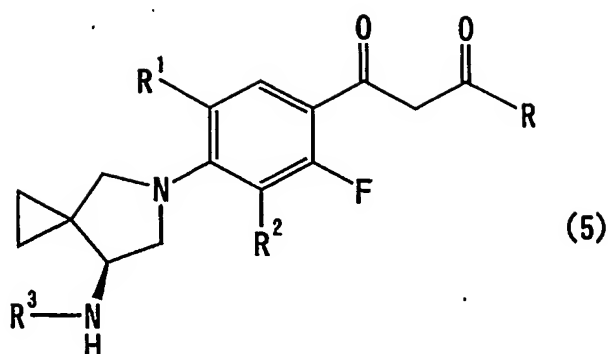
で表される化合物を閉環させ、得られる閉環化合物を続いてエステル加水分解することを特徴とする式(2)



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は先の定義に等しい。]

で表される化合物の製造法。

18. R<sup>1</sup>がフッ素原子である請求項17に記載の製造法。
19. R<sup>2</sup>が水素原子である請求項17または18に記載の製造法。
20. R<sup>2</sup>がメトキシ基である請求項17または18に記載の製造法。
21. R<sup>3</sup>におけるアミノ基の保護基が、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、アラルキル基、アルコシアルキル基及び置換シリル基よりなる群から選ばれる基である請求項17から20のいずれか一項に記載の製造法。
22. R<sup>3</sup>におけるアミノ基の保護基が、アラルキルオキシカルボニル基及びアシル基よりなる群から選ばれる基である請求項21に記載の製造法。
23. R<sup>3</sup>が第三級ブトキシカルボニル基またはアセチル基である請求項22に記載の製造法。
24. Rがエトキシ基またはメトキシ基である請求項17から23のいずれか一項に記載の製造法。
25. 式(5)



[式中、Rは、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、R<sup>3</sup>は、水素原子またはアミノ基の保護基を示す。]

で表される化合物、その塩、またはそれらの水和物。

26. R<sup>1</sup>がフッ素原子である請求項25に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

27. R<sup>2</sup>が水素原子である請求項25または26に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

28. R<sup>2</sup>がメトキシ基である請求項25または26に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

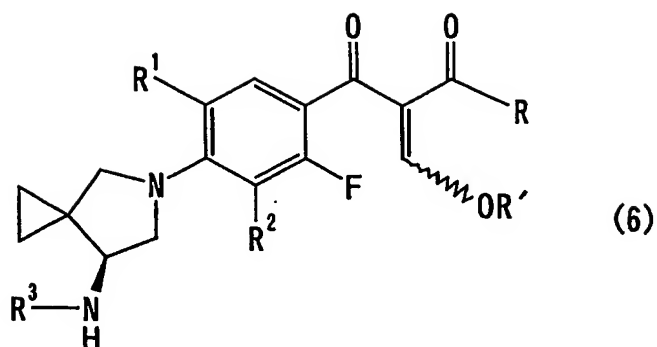
29. Rが、エトキシ基またはメトキシ基である請求項25から28のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

30. R<sup>3</sup>におけるアミノ基の保護基が、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、アラルキル基、アルコシアルキル基及び置換シリル基よりなる群から選ばれる基である請求項25から29のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

31. R<sup>3</sup>が、アラルキルオキシカルボニル基及びアシル基よりなる群から選ばれる基である請求項30に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

32. R<sup>3</sup>が、第三級ブトキシカルボニル基またはアセチル基である請求項25から28のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

33. 式(6)



[式中、Rは、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、R<sup>3</sup>は、水素原子またはアミノ基の保護基を示し、R'は、炭素数1から6のアルキル基を示す。]

で表される化合物、その塩、またはそれらの水和物。

34. R<sup>1</sup>がフッ素原子である請求項33に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

35. R<sup>2</sup>が水素原子である請求項33または34に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

36. R<sup>2</sup>がメトキシ基である請求項33または34に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

37. Rが、エトキシ基またはメトキシ基である請求項33から36のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

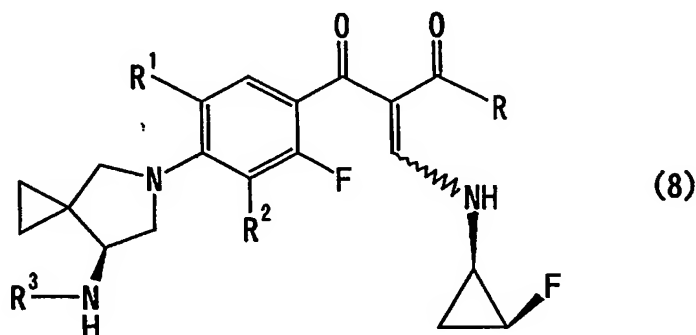
38. R'が、エチル基またはメチル基である請求項33から37のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

39. R<sup>3</sup>におけるアミノ基の保護基が、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、アラルキル基、アルコキシアルキル基及び置換シリル基よりなる群から選ばれる基である請求項33から38のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

40. R<sup>3</sup>が、アラルキルオキシカルボニル基及びアシル基よりなる群から選ばれる基である請求項39に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

4 1.  $R^3$ が、第三級ブトキシカルボニル基またはアセチル基である請求項 3 3 から 3 8 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

4 2. 式 (8)



[式中、Rは、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、 $R^1$ および $R^2$ は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、 $R^3$ は、水素原子またはアミノ基の保護基を示す。]

で表される化合物、その塩、またはそれらの水和物。

4 3.  $R^1$ がフッ素原子である請求項 4 2に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

4 4.  $R^2$ が水素原子である請求項 4 2または4 3に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

4 5.  $R^2$ がメトキシ基である請求項 4 2または4 3に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

4 6. Rが、エトキシ基またはメトキシ基である請求項 4 2から4 5のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

4 7.  $R^3$ におけるアミノ基の保護基が、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、アラルキル基、アルコキシアルキル基及び置換シリル基よりなる群から選ばれる基である請求項 4 2から4 6のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

4 8.  $R^3$ が、アラルキルオキシカルボニル基及びアシル基よりなる群から選ばれる基である請求項 4 7に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

49.  $R^3$ が、第三級ブトキシカルボニル基またはアセチル基である請求項42から46のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 209/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 209/54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-2676 A (DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.), 09 January, 2001 (09.01.01), (Family: none)	1-49
Y	JP 2000-319261 A (DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.), 21 November, 2000 (21.11.00), (Family: none)	1-49
Y	JP 8-198819 A (HOKURIKU PHARM.), 06 August, 1996 (06.08.96), (Family: none)	1-49
Y	EP 275971 A1 (KYORIN PHARM. CO., LTD.), 27 July, 1988 (27.07.88), & JP 63-179856 A & AU 8810639 A & CN 88100318 A	1-49

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
22 July, 2003 (22.07.03)

Date of mailing of the international search report  
12 August, 2003 (12.08.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06119

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 247464 A1 (FIJISAWA PHARM. CO., LTD.), 02 December, 1987 (02.12.87), & AU 8773172 A & ZA 8703565 A & JP 63-2979 A	1-49
Y	EP 347851 A1 (SHIONOGI PHARM. CO., LTD.), 27 December, 1989 (27.12.89), & AU 8936080 A & JP 2-76875 A & US 5106854 A	1-49
Y	JP 5-117238 A (CHUGAI PHARM. CO., LTD.), 14 May, 1993 (14.05.93), (Family: none)	1-49
Y	JP 6-172345 A (SS PHARM., CO.), 21 June, 1994 (21.06.94), (Family: none)	1-49

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 209/54

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 209/54

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2001-2676 A (DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.) 2001.01.09 (ファミリーなし)	1-49
Y	JP 2000-319261 A (DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.) 2000.11.21 (ファミリーなし)	1-49
Y	JP 8-198819 A (HOKURIKU PHARM.) 1996.08.06 (ファミリーなし)	1-49

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.07.03

国際調査報告の発送日

12.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 275971 A1 (KYORIN PHARM. CO., LTD.) 1988. 07. 27 & JP 63-179856 A & AU 8810639 A & CN 88100318 A	1-49
Y	EP 247464 A1 (FIJISAWA PHARM. CO., LTD.) 1987. 12. 02 & AU 8773172 A & ZA 8703565 A & JP 63-2979 A	1-49
Y	EP 347851 A1 (SHIONOGI PHARM. CO., LTD.) 1989. 12. 27 & AU 8936080 A & JP 2-76875 A & US 5106854 A	1-49
Y	JP 5-117238 A (CHUGAI PHARM. CO., LTD.) 1993. 05. 14 (ファミリーなし)	1-49
Y	JP 6-172345 A (SS PHARM., CO.) 1994. 06. 21 (ファミリーなし)	1-49